Aus dem Fachbereich Klinische Forschung

der Schering A.G., Berlin

Direktor: Professor Dr.med.G.Laudahn

VERGLEICHENDE MESSUNGEN DER EXHALATION VON GESAMT-CO_2 UND $^{14}CO_2$ NACH INTRAVENÖSER INJEKTION VON ^{14}C - 1 - MARKIERTER D-GLUKOSE BEI GESUNDEN UND DIABETIKERN BEIDERLEI GESCHLECHTS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Alf-Peter Olbertz

aus Berlin

1977

Aus dem Fachbereich Klinische Forschung

der Schering A.G., Berlin

Direktor: Professor Dr.med.G.Laudahn

Vergleichende Messungen der Exhalation von Gesamt-CO_2 und $^{14}CO_2$ nach intravenöser Injektion von ^{14}C – l–markierter D–Glukose bei Gesunden und Diabetikern beiderlei Geschlechts

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Alf-Peter Olbertz

aus Berlin

Referent : Professor Dr.med. G. Laudahn

Korreferent : Professor Dr.med. H. Schleusener

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 9. 8. 77

D I S P O S I T I O N

1.	Einleitung	1
2.	Material und Methoden	7
2.2	Meßmethodik	13
2.3	Auswertung und statistische Bearbeitung	17
3.	Ergebnisse	20
3.1	Meßergebnisse bei Gesunden	20
3.2	Meßergebnisse bei Diabetikern	22
4.	Diskussion der Ergebnisse	35
5.	Zusammenfassung	41
6.	Literatur	45

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549607_0034

1. EINLEITUNG

Die Oxydation von Glukose zu CO_2 im Intermediärstoffwechsel ist gut bekannt. Die drei wichtigsten Wege dabei sind:

1. Die Oxydation von Glukose im Pentose-Phosphat-Zyklus
2. Die oxydative Dekarboxylierung von Pyruvat
3. Die oxydativen Dekarboxylierungen im Citronensäurezyklus

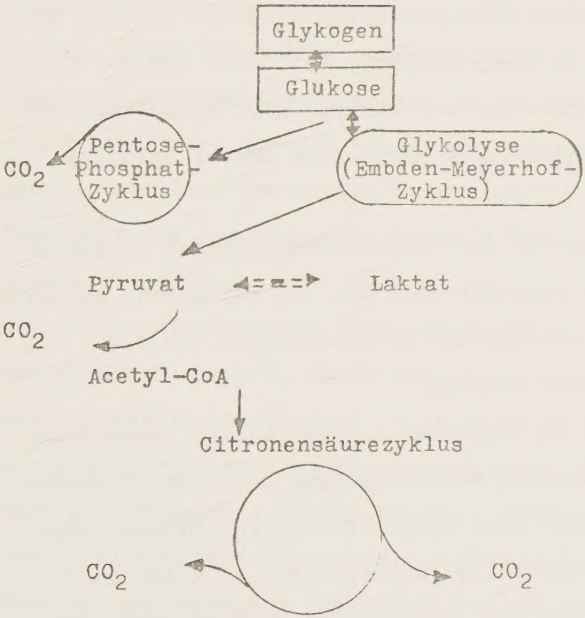


Abb. 1

In verschiedenen Veröffentlichungen werden Werte über die Größe des Glukoseraumes, seine Konzentration und über den Glukoseumsatz angegeben. BRECH und Mitarbeiter (2), RASIO und Mitarbeiter (9) errechneten die Größe des Glukoseraumes mit 37,0 ± 4% und 33,6% ± 2,8% des Körpergewichtes, während SHREEVE (15) 24% angibt. In einer Arbeit von REICHARD (12) wurde der Wert von 36% ± 8% bei gesunden Versuchspersonen gefunden.

Die Größe und die Konzentration des Glukosepools werden durch den konstanten Einstrom aus der Leber und zu einem geringen Teil auch aus der Niere aufrechterhalten, während eine Menge von Glukose ständig durch peripheres Gewebe entzogen wird.

Die Werte für den Glukoseumsatz werden in der Arbeit von REICHARD (10) mit 120 mg/kg/Std. angegeben und stimmen mit Untersuchungen von z.B. SEARLE (14) überein.

Nach den vorliegenden Angaben würden demnach bei einer gesunden Versuchsperson unter Grundumsatzbedingungen eine Menge von 200 gr. Glukose täglich metabolisiert werden. Nach REICHARD (12) stammen von dem ausgeatmeten Kohlendioxyd etwa 25% von Glukose.

Die ersten Studien über den Intermediärstoff-

wechsel an Hand der CO_2-Exhalation nach Applikation markierter Substanzen bei Tieren wurde 1949 von GOULD et al (6) veröffentlicht.

Erste Daten mit dieser Technik bei Untersuchungen an Menschen gaben TOLBERT und COZZETTO (17) 1963 an. Fast zur gleichen Zeit untersuchten DAWEKE und BACH (4) die Glukose-1-C_{14}-Oxydation zu $^{14}CO_2$. Sie stellten dabei zum Wirkungsmechanismus der Biguanide fest, daß bei therapeutischer Dosierung eine größere CO_2-Produktion, das bedeutet eine Steigerung der Glukose-1-C_{14}-Oxydation, erfolgte. Diese Steigerung nahm mit höherer Dosierung des Antidiabetikums wieder ab und bei Zusatz von kristallinen Insulin wieder zu. Daraus wurde geschlossen, daß der Oxydationssteigerung durch Biguanide ein insulinpotenzierender Effekt zugrunde liegt.

Diese Ergebnisse wurden 1966 von SEARLE, SCHILLING und Mitarbeitern (14) durch Untersuchungen mit uniform markierter Glukose in steriler 0,9%NaCl, i.v., an gesunden Versuchspersonen unter Standarddiät bestätigt. Sie fanden bei vier Probanden konstante Blutzuckerwerte bei einem exponentiellen Abfall der spezifischen Aktivität über die gesamte Versuchsdauer.

Bei einer Versuchsperson, die 2,83 Stunden nach der

14-C-Glukose-Injektion Insulin bekam, sank die Blutglukosekonzentration nach fünf Minuten und der Kurvenverlauf der spezifischen Aktivität bildete ein Plateau über vierzig Minuten nach der Injektion.

Der durchschnittliche Glukoseumsatz wurde bei dieser Gruppe mit 69,5 mg/kg/Stunde angegeben. Dieser Gruppe wurden sechs Probanden gegenübergestellt, die oral Biguanide bekamen. Der durchschnittliche Glukoseumsatz war hier mit 124,8 mg/kg/Stunde signifikant höher ($p = 0,01$) und die Kurvenverläufe der spezifischen Aktivität zeigten einen stärkeren Abfall als bei der ersten Gruppe. Dieser Effekt verstärkte sich deutlich nach Injektion von Insulin, wobei dann auch die Blutglukosewerte absanken.

Im gleichen Jahr berichteten SCHWABE und Mitarbeiter (13) über Versuche an Hand der CO_2-Exhalationsmethode bei Patienten mit Malabsorptionssyndrom (Steatorrhoe, Sprue, Ileocolitis) bei denen eine deutliche Einschränkung der $^{14}CO_2$-Exhalation im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen vorlag, wenn man markierte Triglizeride oral verabreichte. Mit der klinischen Besserung der erkrankten Personen unter spezifischer Therapie glich sich die CO_2-Exhalationskurve in dem betrachtetem Zeit-

raum wieder der der Gesunden an.

GORDON und Mitarbeiter (5) untersuchten, ob nach i.v. Gabe von markierter Glukose Unterschiede in der $^{14}CO_2$-Exhalation bei fettsüchtigen und normalgewichtigen Versuchspersonen bestanden. Bei Fettsüchtigen fanden sich erheblich niedrigere $^{14}CO_2$-Exhalationswerte als bei Normalgewichtigen.

Die Untersucher vermuteten, daß bei den Fettsüchtigen eine Form von Hypometabolismus vorliege und die Glukose über andere Wege verstoffwechselt wird.

In einer anderen Untersuchung bestätigen BRECH und Mitarbeiter (3) diese Ergebnisse weitgehend ebenfalls durch die $^{14}CO_2$-Exhalationsmethode nach intravenöser Injektion von Glukose-C_{14}. Sie fanden darüber hinaus, daß sich die Ausatmung von Gesamt-CO_2 bei fettsüchtigen Patienten mit normalem Glukosetoleranztest nicht von der Norm unterschied.

Die Verminderung des radioaktiven Kohlenstoffs in der Ausatmungsluft bei diabetischen Adipösen war im Vergleich zu normalen Versuchspersonen signifikant ($p < 0{,}05$). In den dargestellten Kurven der $^{14}CO_2$-Exhalation bei adipösen und diabetischen Patienten wurde das Maximum später erreicht als bei gesunden Personen.

Aus dieser Tatsache, daß die Menge von radioaktiv markiertem Kohlendioxyd in der Ausatmungsluft vermindert war, die des gesamten Kohlendioxyds dagegen gleich blieb, schlossen die Untersucher, daß andere Quellen des oxydativen Stoffwechsels für die Bildung von CO_2 zur Verfügung stehen als Ausdruck einer Kompensation unzureichender Glukoseoxydation.

FRAGESTELLUNG:

Mit Hilfe der Versuchsanordnung soll festgestellt werden:

1. Wie verhalten sich die gemessenen Aktivitäten im ausgeatmeten Kohlendioxyd bei gesunden und diabetischen Versuchspersonen beiderlei Geschlechts nach intravenöser Injektion von ^{14}C-1-markierter D-Glukose?
2. Bestehen Unterschiede im Kurvenverlauf zwischen
   2.1 gesunden und diabetischen Versuchspersonen und
   2.2 Männern und Frauen?

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Versuchspersonen

Es wurden 20 Versuchspersonen, 10 Männer und 10 Frauen im Alter von 22 bis 31 Jahren, einer Körpergröße von 158 bis 185 cm und einem Gewicht von 52 bis 91 kg unter Ruhe-Nüchternbedingungen untersucht. Diese freiwilligen Versuchspersonen hatten alle keinerlei Zeichen einer endokrinen Stoffwechselstörung, und ihre Familienanamnesen waren diesbezüglich unauffällig.

Zum Vergleich wurden 8 Diabetiker mit verschiedenen Schweregraden der Erkrankung und unterschiedlicher Medikation, 4 Männer und 4 Frauen im Alter von 32 bis 76 Jahren, Körpergröße 145 bis 175 cm und Körpergewicht 52 bis 87 kg, die alle auf einer Diabetesstation untergebracht waren, untersucht.

Tabelle 1

Gesunde Versuchspersonen mit Angabe der jeweils approximativen prozentualen Abweichung vom Normalgewicht an Hand der empirischen Normalgewichtstabellen für Männer und Frauen in Abhängigkeit von Alter und Körpergröße, die von LAUDAHN et al (7) durch eine große Untersuchung an der Berliner Bevölkerung ermittelt wurden. Alter,Gewicht,Größe und prozentuale Gewichtsabweichung wurden bei der statistischen Bearbeitung der CO_2-Meßergebnisse entsprechend berücksichtigt. (Vgl. S.21)

Männer

	Name	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Gewichtsabweichung (%)
1.	F.F.	27	82	184	4,5
2.	D.S.	26	91	183	17,9
3.	K.W.	30	76	172	7,5
4.	R.M.	25	60	170	- 10,5
5.	B.B.	27	74	173	5,5
6.	E.L.	27	67	185	- 15,5
7.	K.R.	24	74	178	2,3
8.	F.F.	31	66	174	- 9,0
9.	R.R.	26	52	167	- 20,6
10.	P.O.	29	68	179	- 9,9

Frauen

1.	G.G.	22	60	168	2,3
2.	H.H.	22	63	172	2,5
3.	M.L.	28	52	171	- 17,8
4.	U.A.	23	53	158	0,1
5.	H.W.	25	50	165	- 13,7
6.	K.W.	26	61	175	- 6,7
7.	R.W.	23	53	161	- 3,0
8.	S.M.	27	65	170	4,6
9.	H.B.	24	64	173	1,5
10.	D.R.	25	56	174	- 12,8

Tabelle 2

Diabeteskranke Männer

	Name	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Gewichts-abweich. (%)	Anamnese
1.	R.H.	63	52	168	- 26,5	Chron. Hepatitis mit erheblich fortschreitender inter- und intralobulärer Fibrose, seit 2 Jahren bekannt. Diabetes mellitus seit 3 Jahren mit einer Tablette Euglukon eingestellt. Die Blutzuckerwerte im Tagesprofil liegen durchschnittlich bei 200 mg%.
2.	J.G.	42	79	172	6,6	Chron.Hepatitis,Leber drei Querfinger unter dem Rippenbogen verbreitert.Diabetes mellitus mit einem Gramm Rastinon pro Tag eingestellt.Blutzuckerwerte im Tagesprofil liegen durchschnittlich bei 140 mg%.
3.	H.P.	32	68	169	- 1,9	Diabetes mellitus seit 5 Jahren bekannt. Bei der Einweisung ins Krankenhaus Blutzuckerwerte über 500 mg%.Wegen Tbc erfolgte Segmentresektion links und tuberkulostatische Therapie, anschließend akute Hepatitis.Der Diabetes mellitus ist mit 40 E morgens und 32 E Depot-Insulin-Hoechst abends eingestellt. Die Blutzuckerwerte

					im Tagesprofil liegen bei 200 mg%.
4.	H.R.	47	80	175	3,8	Diabetes mellitus seit 3 Wochen bekannt.Einweisung mit Krankenwagen wegen starker Bauchschmerzen.Pankreatitis bei starkem Alkoholabusus bekannt.Die Blutzuckerwerte lagen bei Gaben von 12 E Alt-Insulin anfangs um 200 mg% und nach Umsetzen auf ein Gramm Rastinon pro Tag um 135 mg% im Tagesprofildurchschnitt.

Diabeteskranke Frauen

	Name	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Gewichtsabweich. (%)	Anamnese
1.	H.S.	62	65	148	13,2	Diabetes mellitus seit 7 Jahren.Xanthosis diabetica an Handinnenflächen.Necrobiosis lipoidica, Hypertonus,Nephrolithiasis.Diabetestherapie mit Alt-Insulin-Hoechst 52 E pro Tag, Blutzukkerwerte zwischen 250 - 290 mg%.
2.	A.D.	64	87	168	24,4	Diabetes mellitus seit 3 Jahren bekannt,Hypertonus mit Einsetzen der Menopause,Herzinsuffizienz.Patientin ist diätetisch mit 10 BE pro Tag eingestellt. Medikamentös mit einer Tablette Euglukon pro Tag. Blutzuckerwerte um 150 mg%.
3.	K.M.	76	58	145	3,1	Seit 15 Jahren Diabetes mellitus bekannt.Leber deutlich vergrößert und von derber Konsistenz. Haut- und Sklerenikteres. Seit 2 Tagen bekommt die Patientin 20 E Depot-Insulin Hoechst.Blutzukkerwerte im Tagesprofil von 90 - 160 mg%.
4.	A.K.	46	70	158	16,2	Diabetes mellitus als Nebenbefund.Pa-

tientin kam zur Abklärung eines seit längerer Zeit bekannten Hypertonus, bei Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie, oraler Glukosetoleranztest pathologisch. Mit 1 Tablette Redul pro Tag liegt der Blutzuckerspiegel zwischen 95 und 110 mg% im Normbereich.

2.2 MESSMETHODIK

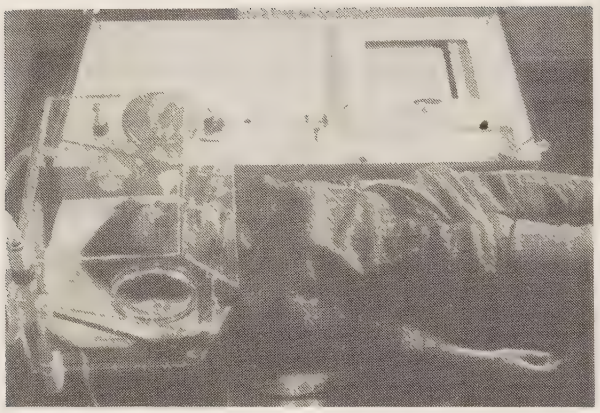
Für die kinetischen Untersuchungen des Glukosestoffwechsels in vivo wurden in den letzten Jahren hauptsächlich zwei Methoden angewandt

1) Die einmalige rasche i.v.-Injektion markierter Glukose und
2) Die konstante Infusion markierter Glukose nach primärer Injektion von Glukose hoher spezifischer Aktivität wie STEELE und Mitarbeiter (13) bei Messungen über den Glukoseraum mit der Isotopenverdünnungsmethode beschrieben.

Für unsere Versuchsanordnung haben wir die erste Methode gewählt, da die zweite Methode wegen zu hoher Strahlenbelastung für den Menschen problematisch ist.

Als konstante Bezugsgröße haben wir Gesunden und Diabetikern unter Ruhe-Nüchtern-Bedingungen 30 µCi D-Glukose -1-C_{14} in 5 ml physiologischer Kochsalzlösung rasch intravenös injiziert. Während der Messungen lag die Versuchsperson und hatte den Kopf in einer Plexiglas-

haube (Abb. 2).



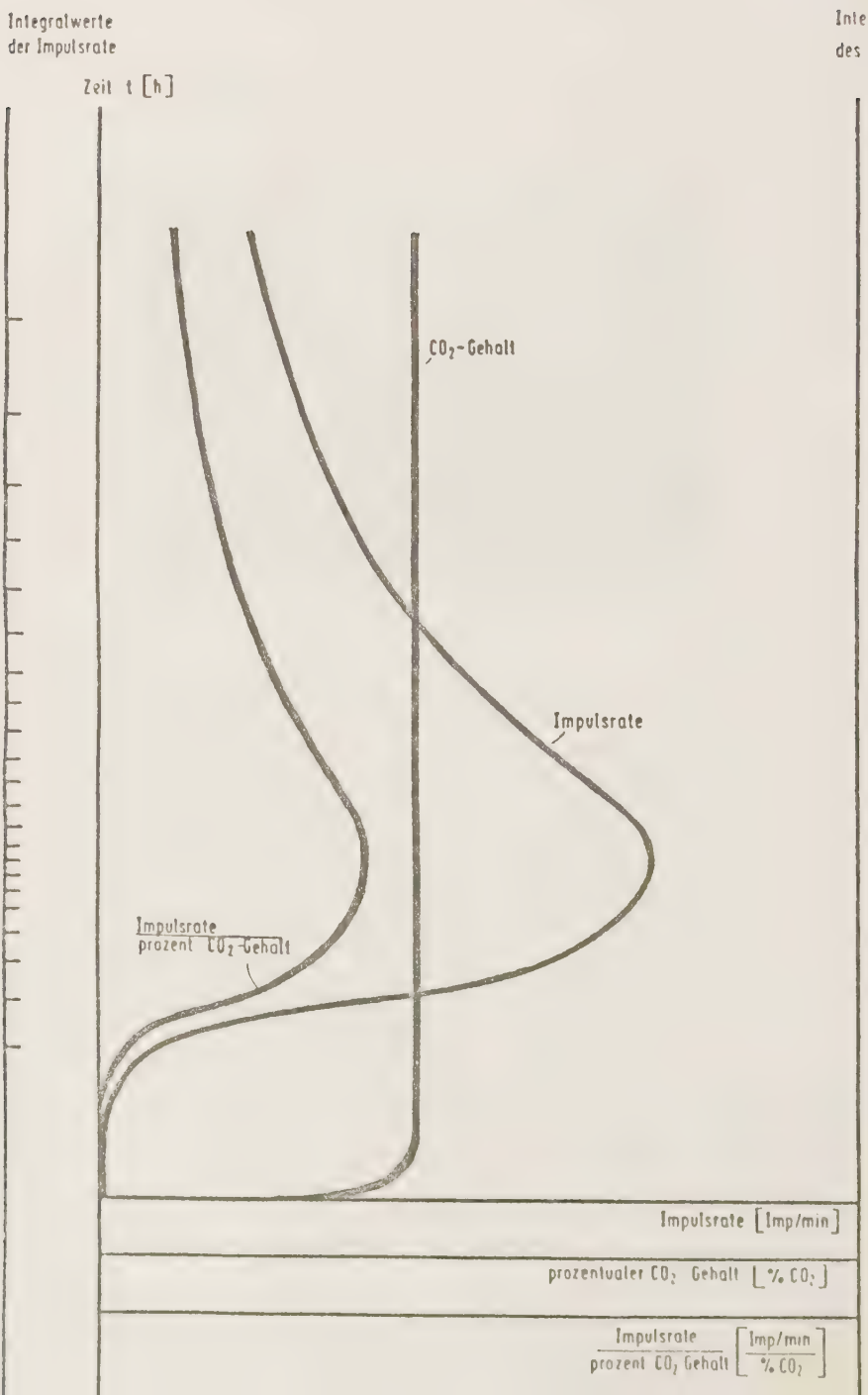
Für die Abdichtung wurde um den Hals des Patienten eine Gummimanschette gelegt. Aus dem konstanten Frischluftdurchsatz wurde die ausgeatmete Kohlensäure kontinuierlich abgesaugt und der Anteil an $^{14}CO_2$ und neutraler CO_2 registriert.
Diese Registrierung erfolgte mit dem Exhalameter FHT 50 B der Vertriebs-GMBH für Meßtechnik der Firmen Frieseke & Hoepfner GmbH, Erlangen-Bruck und Laboratorium Prof. Dr. Rudolf Berthold, Wildbad. Es handelt sich dabei um einen kontinuierlich arbeitenden Analysator für markierten und neutralen Kohlenstoff in der Ausatmungsluft der Probanden. Dabei wird an einem Potentiometerschreiber der zeitliche Verlauf der $^{14}CO_2$-Aktivität, der neutra-

len CO_2-Menge und der Quotient aus diesen beiden Werten registriert.

Gleichzeitig wird am Rand der Kurve jeweils eine Randmarkierung für eine definierte Aktivitätsmenge und eine definierte Menge CO_2 gesetzt.

Während die Auswertung des zeitlichen Verlaufs Aussagen über die Erscheinungszeit, das Maximum der Ausscheidung sowie Anstieg und Abfall der Ausscheidungsfunktion ergibt, ermöglicht die Randmarkierung, qualitativ die ausgeatmete $^{14}CO_2$- und CO_2-Menge zu ermitteln (Abb. 3).

Bei unseren Untersuchungen betrachteten wir einen Zeitraum von 1,75 Stunden. Bei Voruntersuchungen hatte es sich gezeigt, daß zu diesem Zeitpunkt die aufgezeichneten Kurvenverläufe bei den gesunden Versuchspersonen bereits charakterische Werte zeigten, die sich bei einer Betrachtung von über vier Stunden nicht wesentlich änderten, so daß eine Versuchsdauer darüber hinaus von geringem Interesse gewesen wäre und die Versuchsperson über ein zumutbares Maß beansprucht hätte.


Integralwerte
der Impulsrate
Integralw
des CO_2-G
Zeit t [h]
CO_2-Gehalt
Impulsrate
Impulsrate
prozent CO_2-Gehalt
Impulsrate [Imp/min]
prozentualer CO_2 Gehalt [% CO_2]
Impulsrate / prozent CO_2 Gehalt [Imp/min / % CO_2]

2.3 AUSWERTUNG UND STATISTISCHE BEARBEITUNG

Für jede Versuchsperson wurden folgende Berechnungen durchgeführt:

Berechnung der Aktivität $a = \frac{J \cdot \emptyset}{K_1} \quad \left[\frac{\mu Ci}{min}\right]$

a : Aktivität $\left[\frac{\mu Ci}{min}\right]$

$\emptyset$: Gasdurchflußmenge $\left[\frac{cm^3}{min}\right]$

K_1: Eichkonstante des $^{14}CO_2$-Detektors $\left[\frac{imp/min}{\mu Ci/\ cm^3}\right]$

J : Impulsrate $\left[\frac{imp}{min}\right]$

Die gesamte über eine Meßperiode ausgeschiedene Aktivität A ist dann:

$$A = \int_0^T \cdot \ adt = \frac{\emptyset}{K_1} \int_0^T \cdot \ J\,(t)dt \quad [\mu Ci]$$

Diese Berechnung erfolgte für jede Versuchsperson in Abständen von jeweils 0,25 Stunden. (Tabelle 3)

Berechnung des neutralen Kohlenstoffes:

Die quantitative Berechnung des CO_2-Anteils der ausgeatmeten Gasmenge erfolgte an Hand eines konstanten Luftdurchsatzes durch die Atemhaube in Liter/min und dem gemessenen prozentualen CO_2-Gehalt entsprechend der auf dem Kurvenrand registrierten Markierungen. Der Wert einer Randmarkierung wurde geeichten Tabellen für CO_2 bei jeweils konstantem Luftdurchsatz entnommen und in Gramm angegeben.

Da ein Mol CO_2 = 22,4 Liter = 44 Gramm, wurde die ausgeatmete CO_2-Menge entsprechend berechnet:

Ausgeschiedene CO_2-Menge $b = K_2 \; D \; \emptyset \left[\frac{g}{h}\right]$

$\emptyset$: Gasdurchfluß $\left[\frac{m^3}{h}\right]$

D : Prozentualer CO_2-Gehalt

K_2: Umrechnungsfaktor von prozentualem CO_2-Gehalt auf die in 1 m^3 enthaltene CO_2-Menge

Die gesamte über eine Meßperiode T ausgeschiedene CO_2-Menge B ist dann:

$$B = \int_0^T b \, dt \quad [g]$$

Diese Berechnung erfolgte für jede Versuchsperson für eine Meßzeit T von 1,75 Stunden (Tabelle 3). An Hand der gemessenen spezifischen Aktivitäten, wie in der Tabelle 4 in sieben Meßperioden von jeweils 0,25 Stunden angegeben, wurde eine approximierte Integration (Trapezflächen) durchgeführt. Mit Hilfe der vier letzten Werte der entstehenden Kurven (Abb. 3) wurde ein Polynom 2. Grades ge-

geschätzt. x)

Der Wert der ersten Ableitung zúr Zeit T = 1,75 Stunden wurde angesehen als geschätzte spezifische Aktivität zur Zeit T = 1,75 Stunden.

Mit diesen Werten je Proband wurden Vergleiche zwischen gesunden und diabetischen Männern und Frauen mit Hilfe einer einfachen Varianzanalyse mit vier Gruppen und anschließendem Scheffé-Test durchgeführt und auf Unterschiede untersucht. Das Irrtumsrisiko wurde auf $\alpha = 0{,}01$ festgelegt.

---

x) Für die Möglichkeit der Einarbeitung in die Methoden der Biometrie und Statistik und seine Beratung danke ich Herrn Dipl.math.K. Fichte, Dep. Biometrie und Statistik, Fachbereich Physiko-Chemie und Informatik der Schering A.G.

3. ERGEBNISSE

3.1 Ergebnisse bei den gesunden Versuchspersonen:

Die Ausatmung von radioaktivem Kohlenstoff bei gesunden Versuchspersonen wurde mit Hilfe unserer Versuchsanordnung nach i.v.-Injektion bereits nach 0,25 Stunden registriert. Lediglich bei einer Versuchsperson erfolgte die Registrierung in der zweiten Meßperiode. Da der zweite gemessene Wert sich hier nicht wesentlich von den Durchschnittswerten der anderen Messungen unterscheidet, muß auch an eine gewisse Trägheit in der Registrierung bei diesem Befund gedacht werden (Tabelle 3).

Bei der Betrachtung der Gesamtaktivität, die von den einzelnen Versuchspersonen nach 1,75 Stunden exhaliert wurde, wurden Werte von 0,698 - 1,441 µCi gefunden. Die Abbildung 3 zeigt das Verhalten der Radioaktivität im Kohlendioxyd zu verschiedenen Zeitpunkten unseres Experimentes an Hand relativer Aktivitätsprofile.

Es ist zu erkennen, daß das Maximum der $^{14}CO_2$-Exhalationskurven nach 1,75 Stunden bei den meisten Versuchspersonen erreicht wird, während die Ausatmung des neutralen Kohlendioxyds für die jeweiligen Versuchspersonen in den be-

trachteten Meßperioden konstant ist und Werte von insgesamt 13,13 bis 23,45 Liter für die gesamte Versuchsdauer betrug.

Die Darstellung der spezifischen Aktivitäten, d.h., dem Quotienten aus Gesamtaktivität und Gesamt-CO_2 nach 1,75 Stunden entspricht der Steigung zu diesem Zeitpunkt im Verlauf der Kurve jeder Versuchsperson (Abb. 4).

Die berechneten Werte liegen zwischen 0,035 und 0,076 µCi/Liter CO_2 für gesunde Männer und 0,065 bis 0,085 µCi/Liter CO_2 für gesunde Frauen.

Ausgehend von den berechneten spezifischen Aktivitäten für sieben Meßperioden von jeweils 0,25 Stunden (Tabelle 4) erfolgte die Darstellung der Integralkurven für jede einzelne Versuchsperson (Abb. 5).

Bei der anschließenden Berechnung der ersten Ableitung des Ersatzpolynoms 2. Grades der Integralkurven bzw. ihrer letzten vier Werte, zum Zeitpunkt von 1,75 Stunden erhielten wir Werte, die den gemessenen zum gleichen Zeitpunkt gegenübergestellt werden (Tabelle 5). Die Berechnung erfolgte unter Berücksichtigung der jeweiligen Körpergröße, des Körpergewichtes und des Alters des Probanden und der approximativen prozentualen Abweichung vom Normalgewicht.

3.2 ERGEBNISSE BEI DEN DIABETIKERN:

Die Exhalation von $^{14}CO_2$ durch diabeteskranke Versuchspersonen nach i.v.-Injektion markierter Glukose erfolgte nach 0,50 bis 0,75 Stunden. Lediglich bei einer Versuchsperson erschien $^{14}CO_2$ in der Exhalationsluft in der ersten Meßperiode von 0,25 Stunden. Wir werden bei der Diskussion der Ergebnisse noch ausführlich über diesen Befund berichten.
Die gemessenen Werte sind in Teil B von Tabelle 3 angegeben.
Bei der Betrachtung der Gesamtaktivität in der Exhalationsluft nach 1,75 Stunden fanden wir bei diesem Kollektiv Werte von 0,056 µCi bis 0,671 µCi.
In Teil B der Tabelle 3 wird das Anteil Verhältnis des markierten Kohlenstoffs zum neutralen Kohlenstoff in der exhalalierten Gesamt-CO_2 zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Die Menge des neutralen Kohlenstoffes war in den betrachteten Meßperioden für jeden Probanden konstant und zeigte Werte von insgesamt 16,08 bis 24,17 Liter in dem betrachteten Zeitraum.
In der Darstellung der spezifischen Aktivi-

tät (Abb. 4) dieser Probanden kommen wesentlich kleinere Werte als in der Gruppe der Gesunden vor.

Für diabeteskranke Männer von 0,004 - 0,020 µCi/Liter CO_2 und

für diabeteskranke Frauen von 0,003 - 0,038 µCi/Liter CO_2 nach 1,75 Stunden.

In der Tabelle 5 werden die Integralkurven wiederum für jeden Probanden dargestellt.

Diese Kurven folgen ebenso wie die der gesunden Probanden einer Kinetik erster Ordnung, unterscheiden sich jedoch sichtbar von ihnen im Hinblick auf die zeitliche C_{14}-Mengenänderung in der Exhalationsluft.

Bei der anschließenden Schätzung der Koeffizienten eines Polynoms 2. Grades durch die Trapezflächenwerte zu den Zeitpunkten 1; 1,25; 1,50; 1,75 Stunden je Proband und Berechnung der ersten Ableitung zur Zeit T = 1,75 Stunden wurden Werte erhalten, die in der Tabelle 5 aufgeführt sind.

Diese Werte werden angesehen als geschätzte spezifische Aktivität zur Zeit T = 1,75 Stunden. Die Prüfung dieser Werte in einer einfachen Varianzanalyse mit vier Gruppen und anschließendem Scheffé-Test (Abb. 6) ergab zwar Unterschiede

zwischen diabetischen Männern und diabetischen Frauen, die aber nicht statistisch signifikant waren ($p > 0,01$).

Dagegen bestanden signifikante Unterschiede ($p < 0,01$):

a) zwischen diab. Männern und gesund. Männern
b) zwischen diab. Frauen und gesund. Frauen
c) zwischen diab. Männern und gesund. Frauen
d) zwischen diab. Frauen und gesund. Männern.

Tabelle 3

Ausgeatmete Aktivität A (µCi) über 1,75 Stunden

A

Gesunde Männer							gesamte Aktivit. nach 1,75 Std. A (µCi)	gesamt neutr. CO_2 nach 1,75 Std. (Liter)
Zeit:	0,25	0,50	0,75	1	1,25	1,50	1,75	
1.VP	0,007	0,017	0,054	0,098	0,151	0,237	0,237	0,801	17,51
2.VP	0,012	0,023	0,077	0,145	0,192	0,160	0,200	0,809	22,82
3.VP	0,007	0,057	0,093	0,133	0,221	0,357	0,387	1,198	17,75
4.VP	0,007	0,078	0,134	0,157	0,189	0,285	0,344	1,194	15,74
5.VP	0,008	0,039	0,083	0,108	0,137	0,157	0,167	0,698	10,30
6.VP	0,005	0,012	0,035	0,139	0,176	0,207	0,225	0,799	15,73
7.VP	0,007	0,036	0,125	0,259	0,292	0,297	0,357	1,441	18,85
8.VP	0,010	0,045	0,134	0,266	0,280	0,294	0,316	1,350	22,05
9.VP	0,011	0,040	0,099	0,125	0,175	0,177	0,190	0,817	19,48
10.VP	0,020	0,068	0,116	0,236	0,236	0,300	0,300	1,267	23,45
Gesunde Frauen									
1.VP	0,006	0,014	0,065	0,117	0,181	0,205	0,239	0,827	14,77
2.VP	0,008	0,023	0,171	0,211	0,234	0,291	0,267	1,205	18,55
3.VP	0,005	0,013	0,093	0,201	0,197	0,285	0,333	1,127	13,53
4.VP	0,020	0,045	0,069	0,093	0,149	0,236	0,236	0,848	16,03
5.VP	0,010	0,068	0,132	0,170	0,298	0,306	0,282	1,271	17,00
6.VP	0,000	0,038	0,060	0,123	0,253	0,325	0,365	1,164	16,09
7.VP	0,007	0,014	0,079	0,118	0,190	0,205	0,238	0,851	13,13
8.VP	0,005	0,027	0,029	0,054	0,160	0,276	0,325	1,210	14,21
9.VP	0,008	0,011	0,146	0,154	0,208	0,281	0,304	1,112	15,34
10.VP	0,007	0,025	0,135	0,167	0,199	0,223	0,240	0,996	15,15

Tabelle 3

Ausgeatmete Aktivität A (µCi) über 1,75 Stunden.

B

Diabeteskranke Männer								gesamte Aktivi. nach 1,75 Std. A (µCi)	gesa neut CO_2 nach 1,7 Std. (Lite
Zeit	0,25	0,50	0,75	1	1,25	1,50	1,75		
1.VP	0,0	0,016	0,021	0,042	0,080	0,072	0,096	0,327	19,6
2.VP	0,0	0,008	0,024	0,040	0,096	0,120	0,120	0,408	20,1
3.VP	0,0	0,0	0,008	0,016	0,014	0,017	0,026	0,081	22,4
4.VP	0,0	0,008	0,008	0,024	0,040	0,072	0,096	0,152	24,1
Diabeteskranke Frauen									
1.VP	0,0	0,0	0,008	0,008	0,008	0,012	0,016	0,052	16,0
2.VP	0,0	0,0	0,0	0,014	0,016	0,020	0,024	0,074	21,0
3.VP	0,0	0,003	0,003	0,003	0,003	0,022	0,022	0,056	12,5
4.VP	0,004	0,011	0,031	0,095	0,144	0,144	0,242	0,671	17,1

Tabelle 4

Berechnung der spezifischen Aktivität mit 7 Perioden zu 0,25 Stunden über die Versuchsdauer von insgesamt 1,75 Stunden A in μCi/Liter CO_2

Gesunde Männer

Zeit:	0,25	0 ,50	0,75	1	1,25	1,50	1,75
1.VP	0,004	0,007	0,022	0,038	0,053	0,083	0,082
2.VP	0,004	0,006	0,022	0,040	0,060	0,052	0,067
3.VP	0,004	0,020	0,036	0,052	0,096	0,134	0,155
4.VP	0,003	0,034	0,053	0,076	0,088	0,129	0,156
5.VP	0,007	0,027	0,060	0,078	0,084	0,093	0,099
6.VP	0,003	0,006	0,014	0,057	0,075	0,088	0,092
7.VP	0,003	0,013	0,044	0,094	0,104	0,106	0,104
8.VP	0,003	0,014	0,044	0,087	0,090	0,099	0,097
9.VP	0,004	0,014	0,034	0,046	0,056	0,065	0,070
10.VP	0,007	0,019	0,038	0,078	0,071	0,085	0,085

Gesunde Frauen

1.VP	0,004	0,009	0,029	0,052	0,080	0,091	0,106
2.VP	0,004	0,009	0,061	0,072	0,083	0,103	0,097
3.VP	0,003	0,006	0,042	0,083	0,091	0,111	0,133
4.VP	0,009	0,017	0,024	0,034	0,058	0,096	0,109
5.VP	0,005	0,026	0,049	0,065	0,114	0,136	0,120
6.VP	0,004	0,018	0,024	0,051	0,103	0,132	0,152
7.VP	0,004	0,007	0,040	0,064	0,103	0,114	0,129
8.VP	0,003	0,012	0,014	0,027	0,078	0,128	0,156
9.VP	0,004	0,007	0,061	0,070	0,091	0,124	0,125
10.VP	0,003	0,014	0,064	0,076	0,092	0,111	0,120

Tabelle 4

Berechnung der spezifischen Aktivität mit 7 Perioden zu 0,25 Stunden über die Versuchsdauer von insgesamt 1,75 Stunden A in μCi/Liter CO_2

Diabeteskranke Männer

Zeit	0,25	0,50	0,75	1	1,25	1,50	1,75
1.VP	0,0	0,005	0,007	0,014	0,027	0,025	0,033
2.VP	0,0	0,002	0,006	0,013	0,033	0,034	0,041
3.VP	0,0	0,0	0,002	0,004	0,004	0,005	0,007
4.VP	0,0	0,002	0,002	0,008	0,011	0,020	0,027

Diabeteskranke Frauen

1.VP	0,0	0,0	0,003	0,003	0,003	0,005	0,007
2.VP	0,0	0,0	0,0	0,004	0,005	0,006	0,007
3.VP	0,0	0,001	0,001	0,001	0,001	0,010	0,014
4.VP	0,003	0,004	0,012	0,031	0,056	0,056	0,094

Tabelle 5

Berechnung der 1. Ableitung des Ersatzpolynoms 2. Grades der Trapezflächenkurve im Punkt 1,75 Stunden

Gesunde Männer

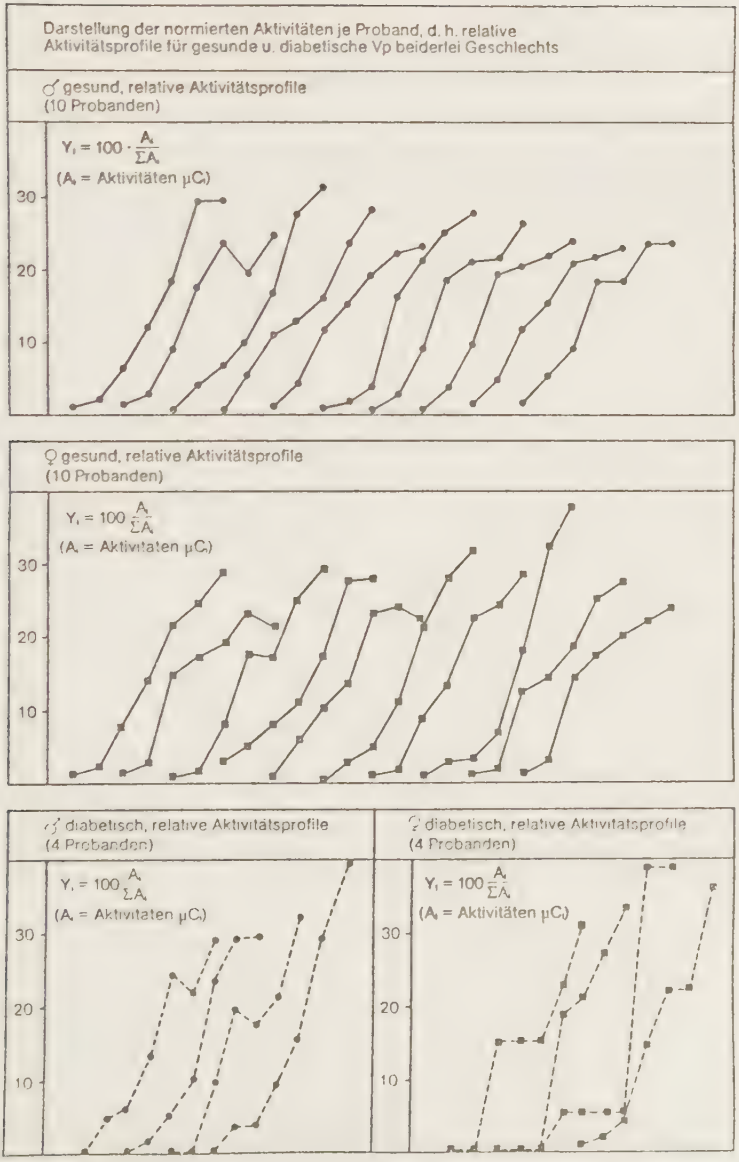
	kg	Spez.Aktivität zum Zeitpunkt 1,75 Std. (μCi x 10^{-3})	Berechn.Wert (μCi x 10^{-3})	S.D.(Anpassung)= D.Q.Rest
1.VP	82	82	93,4	0,45
2.VP	91	67	62,4	0,14
3.VP	76	155	164,4	0,64
4.VP	60	156	156,1	0,42
5.VP	74	99	99,8	0,00
6.VP	67	92	97,4	0,39
7.VP	74	104	107,7	0,34
8.VP	66	97	100,9	0,14
9.VP	52	70	72,1	0,14
10.VP	68	84	86,4	0,17
Gesunde Frauen				
1.VP	60	106	107,9	0,36
2.VP	63	97	107,3	0,48
3.VP	52	133	129,4	0,39
4.VP	53	109	117,7	0,31
5.VP	50	120	144,1	1,82
6.VP	61	152	161,5	0,89
7.VP	53	129	133,4	0,67
8.VP	65	156	166,7	0,64
9.VP	64	125	137,5	0,56
10.VP	56	120	124,1	0,20

Tabelle 5

Berechnung der 1. Ableitung des Ersatzpolynoms 2. Grades der Trapezflächenkurve im Punkt 1,75 Stunden

	kg	Spez.Aktivität zum Zeitpunkt 1,75 Std. (μCi x 10^{-3})	Berechn.Wert (μCi x 10^{-3})	S.D.(Anpassung) D.Q.Rest
Diabeteskranke Männer				
1.VP	52	33	31,6	0,14
2.VP	79	41	42,4	0,36
3.VP	68	7	6,3	0,06
4.VP	80	27	26,6	0,11
Diabeteskranke Frauen				
1.VP	65	7	6,6	0,06
2.VP	87	7	7,0	0,00
3.VP	58	14	14,4	0,11
4.VP	70	94	81,6	0,36

Abbildung 3



Meßwertabstand 0,25 Stunden

Abbildung 4

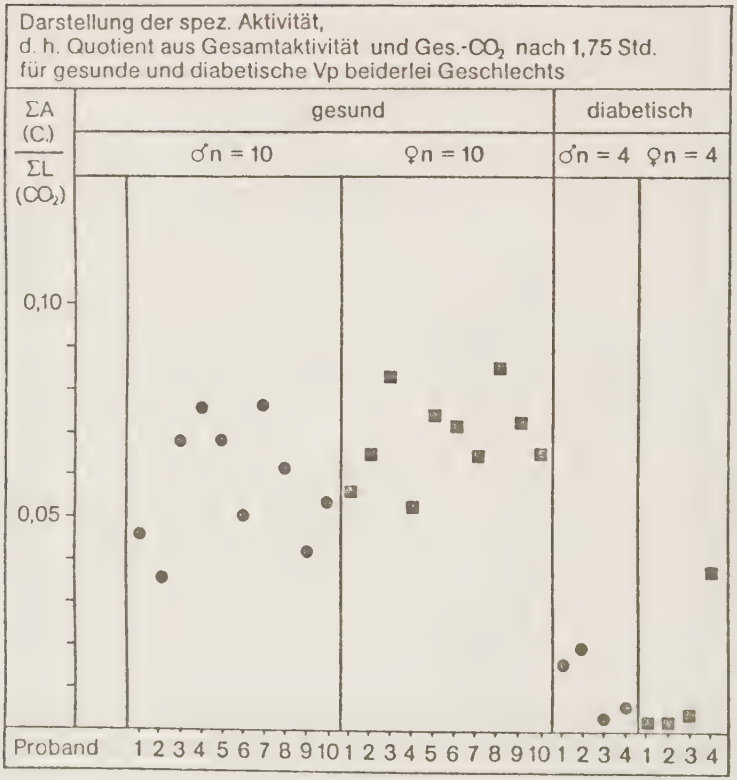

Darstellung der spez. Aktivität,
d. h. Quotient aus Gesamtaktivität und Ges.-CO_2 nach 1,75 Std.
für gesunde und diabetische Vp beiderlei Geschlechts
ΣA (C.)
ΣL (CO_2)
gesund
diabetisch
♂n = 10
♀n = 10
♂n = 4
♀n = 4
0,10
0,05
Proband
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 1 2 3 4 1 2 3 4

Abbildung 5

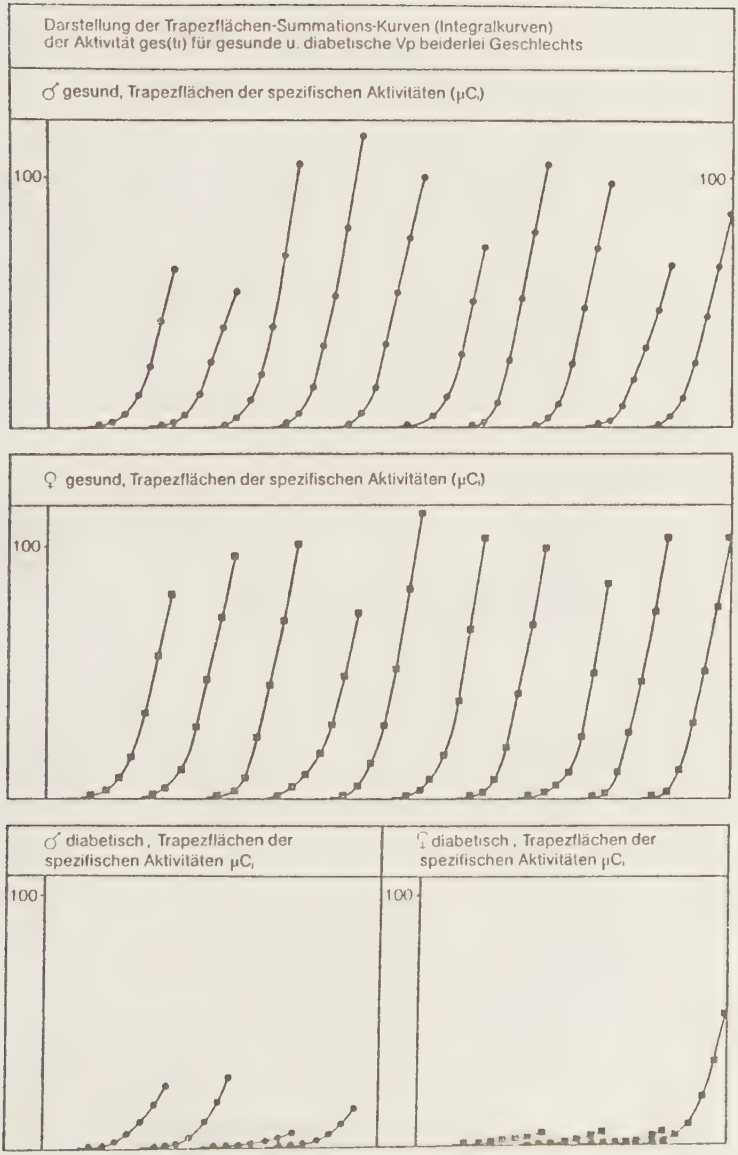
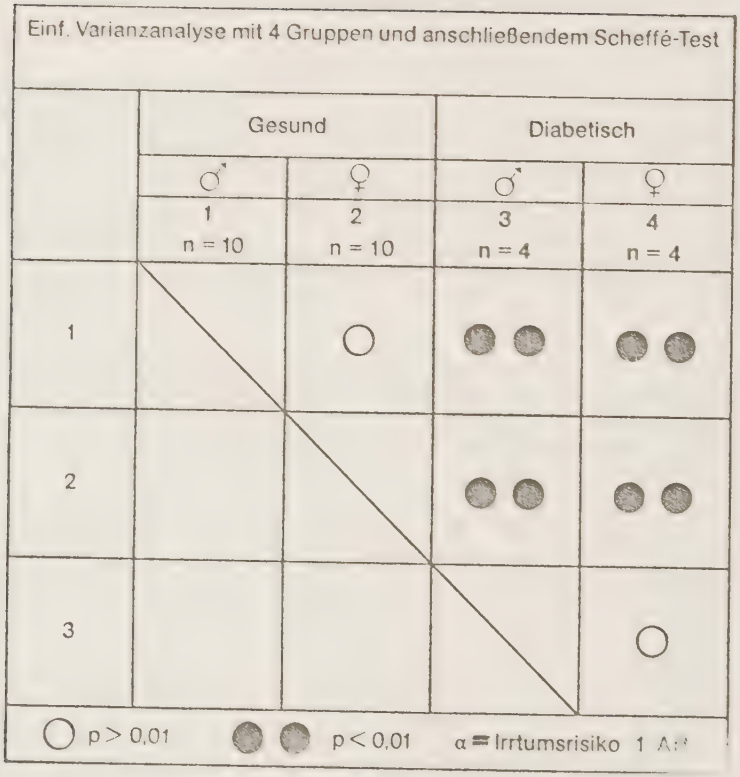

Darstellung der Trapezflächen-Summations-Kurven (Integralkurven)
der Aktivität ges(ti) für gesunde u. diabetische Vp beiderlei Geschlechts
♂ gesund, Trapezflächen der spezifischen Aktivitäten (μCi)
100
100
♀ gesund, Trapezflächen der spezifischen Aktivitäten (μCi)
100
♂ diabetisch, Trapezflächen der spezifischen Aktivitäten μCi
100
♀ diabetisch, Trapezflächen der spezifischen Aktivitäten μCi
100

Abbildung 6


Einf. Varianzanalyse mit 4 Gruppen und anschließendem Scheffé-Test
Gesund
Diabetisch
♂
♀
♂
♀
1
n = 10
2
n = 10
3
n = 4
4
n = 4
1
2
3
p > 0,01
p < 0,01
α = Irrtumsrisiko

4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Das hier angewandte Versuchsmodell beschränkt sich auf die meßtechnische Erfassung der $^{14}CO_2$-Exhalation und der neutralen CO_2 als Stoffwechselendprodukt eines komplizierten intermediären Stoffwechselgeschehens nach i.v.-Applikation C-1-markierter Glukose bei Gesunden und Diabetikern beiderlei Geschlechts unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe.

Es wird dabei angenommen, daß sich die injizierte markierte Glukose in einem hypothetischen Volumen innerhalb des Körpers rasch und gleichmäßig verteilt, d.h., daß die verschiedenen Abschnitte dieses Verteilungsraumes im raschen Austausch miteinander stehen und sich wie ein einziges Kompartment verhalten (RASIO und CAHILL (9)). Weiter wird angenommen, daß die Elimination aus diesem Kompartment einem Prozeß erster Ordnung folgt, was bedeutet, daß die Geschwindigkeit mit der die markierte Glukose bzw. der markierte Kohlenstoff das Kompartment verläßt, der in ihm befindliche Menge proportional ist. Außerdem setzen wir voraus, daß sich die markierte

Glukose ebenso verhält wie nichtmarkierte.
An Hand dieser Überlegungen kann man mit diesen Messungen die unbekannten Modellparameter wie Verteilungsvolumen für Glukose, Eliminationskonstante und Eliminationshalbwertzeit mathematisch erfassen, wie es in der Pharmakokinetik für Einkompartment-Modelle üblich ist. In verschiedenen Arbeiten haben REICHARD und Mitarbeiter (10 und 11) und BRECH (2) diese Untersuchungen mit uniform markierter Glukose durchgeführt und darüber hinaus für den rezirkulierenden Anteil der Glukose korrigiert. Dabei soll nach BRECH (2) der Unterschied in der Aktivitätskurve der Exhalationsluft bei Gesunden und Diabetikern auf einem stark erweiterten Glukosepool bei den Kranken beruhen. Diese Erweiterung des Glukosepools soll jedoch nicht räumlich, sondern als Ausdruck der Erhöhung der Glukosekonzentration verstanden werden.
Für die Erscheinungszeit des injizierten Glukose-Isotops in der Exhalationsluft werden Werte von 30 bis 60 Minuten angegeben. In dieser Zeit soll sich die markierte Glukose mit dem gesamten Glukosepool des Körpers gleichmäßig mischen (18).

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei Diabetikern ein gegenüber Gesunden vermindertes und verspätet einsetzendes Erscheinen von $^{14}CO_2$ in der Ausatmungsluft gefunden. Lediglich eine Versuchsperson aus dem Kollektiv der Diabeteskranken atmete eine meßbare Aktivität in den ersten 15 Minuten ab. Es handelt sich hierbei um eine Patientin, die unter medikamentöser Therapie als einzige einen Blutzuckerspiegel hatte, der im Normbereich lag.

Insgesamt fanden wir bei dieser Patientin Werte, die sich denen der Gesunden näherten, und der Verlauf der dargestellten Kurven war entsprechend. (Abb. 5)

Dieser Befund paßt gut zu der erwähnten Angabe von BRECH (2), daß der Glukosepool der Diabetiker nicht räumlich sondern aufgrund erhöhter Konzentration erweitert sei. Obwohl diese Versuchsperson zwar das Gesamtbild im Kollektiv der Diabetiker veränderte, wurde sie nicht herausgenommen, um damit jeden Schweregrad des Diabetes mellitus in die Betrachtung einzuschließen.

An Hand der gemessenen Werte wurden die Verläufe der relativen Aktivitätsprofile graphisch dargestellt (Abb. 3). Die Ordinate ist der Anteil der in der Atemluft ausgeschiedenen ^{14}C-1 von der

applizierten radioaktiven Glukosedosis und die Abszisse ist die Zeit nach der ^{14}C-1-Injektion. Ob es sich hier um eine Hemmung des Glukoseumsatzes handelt wie es MEISSNER et al (8) bei einer $^{14}CO_2$-Exhalations-Untersuchung an Meerschweinchen erwähnt, die nach Ganzkörperbestrahlung eine geringe $^{14}CO_2$-Exhalation zeigten als vergleichsweise nichtbestrahlte Tiere (dabei soll die Bestrahlung eine Veränderung des Ablaufes metabolischer Reaktionen herbeigeführt haben) oder um einen Verdünnungseffekt im erweiterten Glukosepool oder sogar um einen anderen Weg im Intermediärstoffwechsel der Glukose, kann in diesem Zusammenhang nicht weiter diskutiert werden. Diese Kurven der spezifischen Aktivitäten in dem exhalierten Kohlenstoff steigen konstant an und erreichen ein Plateau, um dann wieder in dem Maße abzufallen wie der Einstrom neutraler Glukose in den Glukosepool erfolgt und wie es viele Autoren für Einkompartment-Modelle beschreiben.

In der Arbeit von BAKER et al (1) wird dieser Befund bei vier gesunden Versuchspersonen, denen ^{14}C-Glukose injiziert wurde, bestätigt. In

den dargestellten Kurven fanden sie das Maximum der spezifischen Aktivität nach annähernd einer Stunde, wogegen wir ein Maximum erst nach 1,50 bis 1,75 Stunden feststellen konnten.
Interessanterweise wird in dieser Arbeit auch erwähnt, daß von verschiedenen Autoren nach therapeutischen Bestrahlungen Hyperglykämien beobachtet wurden, was im Zusammenhang mit der geringen $^{14}CO_2$-Exhalation für die Vorstellung eines erweiterten Glukosepools sprechen könnte.
In der Darstellung der Trapezflächen-Summations-Kurven der spezifischen Aktivitäten wird der o.a. Befund von gesunden Versuchspersonen dem bei Diabetikern gegenübergestellt (Abb. 5).
Der Unterschied in den Kurvenverläufen kommt im Sinne unserer Fragestellung hier deutlich zum Ausdruck. Zwischen gesunden Männern und gesunden Frauen sowie zwischen diabetischen Männern und diabetischen Frauen fand sich zwar ein Unterschied, der aber statistisch nicht gesichert werden konnte ($p > 0,01$).
Möglicherweise ist die Fallzahl dafür zu klein ($n = 20$ und $n = 8$) oder es handelt sich um die Vernachlässigung wesentlicher Variabler.
Dagegen wurden signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) gefunden zwischen

gesunden Männern und diabetischen Männern
gesunden Männern und diabetischen Frauen
gesunden Frauen und diabetischen Männern
gesunden Frauen und diabetischen Frauen

wie an Hand der einfachen Varianzanalyse mit vier Gruppen und anschließenden Scheffé-Test in Abb. 6 graphisch dargestellt wird.

5. ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei einem Kollektiv stoffwechselgesunder Männer (n = 10) und Frauen (n = 10) sowie bei je vier männlichen und weiblichen Diabetikern wurden nach i.v.-Injektion $^{14}C_1$-Glukose (30 µCi) in 5 ml physiologischer Kochsalzlösung qualitative und quantitative Messungen des markierten und neutralen Kohlenstoffes in der Exhalationsluft über einen Zeitraum von 1,75 Stunden durchgeführt.

Das Kollektiv der diabeteskranken Probanden n = 8 wurde auf einer Diabetesstation untersucht. Es handelt sich dabei um Kranke mit verschiedenen Schweregraden des Diabetes und unterschiedlicher Medikation. Alle hatten einen pathologischen oralen Glukosetoleranztest. Die Untersuchungen erfolgten unter Nüchtern-Ruhebedingungen. Zur Messung diente ein transportables Gerät mit dem der Verlauf der $^{14}CO_2$-Aktivität der neutralen CO_2-Menge und der Quotient aus diesen beiden Werten kontinuierlich registriert wurde.

An Hand dieser Registrierungen wurden die

entsprechendenWerte für jeweils sieben Meßperioden (t = 0,25 Stunden) berechnet und die normierten Aktivitäten je Proband graphisch dargestellt (Abb. 3). Die Abweichungen der Körpergewichte vom empirischen Normalgewicht wurden als Variable in den Rechnungen verwendet.

Mit Hilfe der letzten vier Werte (1; 1,25; 1,50; 1,75 Stunden) der entstehenden Trapezflächen-Summations-Kurven (Abb. 5) wurde ein Polynom 2. Grades geschätzt.

Der Wert der ersten Ableitung zur Zeit t = 1,75 Stunden wurde angesehen als geschätzte spezifische Aktivität zur Zeit t = 1,75 Stunden (Tabelle 5).

Mit diesen Werten je Proband wurden Vergleiche zwischen gesunden und diabetischen Männern und Frauen mit einer einfachen Varianzanalyse mit vier Gruppen und anschließendem Scheffé-Test durchgeführt und auf Unterschiede geprüft.

1. Die Untersuchungen ergaben, daß die $^{14}CO_2$-Exhalation einer Kinetik erster Ordnung folgt, wie es bei Einkompart-Modellen üblich ist. Bereits innerhalb der ersten Meßperiode (t = 0,25 Stunden) atmeten die gesunden Probanden Aktivität aus, die bei den Diabetikern erst in

der zweiten bis dritten Periode (Tabelle 3) ausgeatmet wurden. Das Maximum der Exhalation wurde bei den Gesunden durchschnittlich nach 1,75 Stunden erreicht, während bei den Kranken ein deutlich verzögerter Anstieg im Kurvenverlauf festgestellt wurde. Die gesamte abgerauchte aktive Kohlendioxydmenge nach 1,75 Stunden war für die Versuchspersonen in den beiden Kollektiven quantitativ unterschiedlich:

Gesunde VP: 0,648 - 1,441 µCi $^{14}CO_2$/1,75 Std.
Diabet. VP: 0,056 - 0,671 µCi $^{14}CO_2$/1,75 Std.

Die neutrale Kohlendioxydmenge war für jede Versuchsperson charakteristisch und in den betrachteten Meßperioden jeweils nahezu konstant. Der Quotient aus Gesamtaktivität und Gesamt-CO_2 ist die spezifische Aktivität $\sum A / \sum L$ [Ci/CO_2] und wird für die untersuchten Gruppen berechnet und graphisch dargestellt (Abb. 4).

3. Zwischen gesunden Männern und gesunden Frauen einerseits und diabetischen Männern und diabetischen Frauen andererseits waren die Unterschiede in den Kurven statistisch nicht signifikant ($p > 0,01$).

4. Dagegen fanden sich signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) zwischen den diabetischen und gesunden Männern und Frauen (Abb. 6).

6. LITERATUR

(1) Baker, N.; W.W. Shreeve; R.A. Shipley; G.E. Incefy and M. Miller: Cl4-Studies in Carbohydrate Metabolism I. The Oxidation of Glucose in Normal Human Subjects
J. Biol. Chem. 211, 575 (1959)

(2) Brech, W.J.; J.A. Glennon and E.S. Gordon: Kinetische Untersuchungen des Glukosestoffwechsels.
Klin. Wschr. 48, 526, (1970)

(3) Brech, W.J.; J.A. Glennon;E.S. Gordon: Kinetische Untersuchungen des Glukosestoffwechsels.
Klin. Wschr. 48, 529 (1970)

(4) Daweke, H.; J. Bach: Experimentelle Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Biguanide. Aldosteron, Neuntes Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie in Wiesbaden und Mainz vom 3. - 5. Mai 1962, 195 (1963)

(5) Gordon, E.S.; M. Goldberg, J.J. Brandabur, J.B.L. Gee and J. Rankin: Abnormal energy metabolism in obesity.
Trans.Ass.Amer. Physician 75, 118 (1962)

(6) Gould, R.G.; F.M. Sinex; J.N. Rosenberg; A.K. Salomon and A.B. Hastings: Excretion

of Radioactive Carbon Dioxide by Rats after Administration of Isotopic Bicarbonate, Acetate and Succinate.
J. Biol. Chem. 177, 295 (1949)

(7) Laudahn, G.; E. Hartmann; E.M. Rosenfeld; H. Weyer und H.W. Muth: Normalwerte der Serum-Transminasen bei Verwendung substratoptimierter Testansätze zur Aktivitätsmessung.
Klin. Wschr. 48, 842 (1970)

(8) Meißner, J.; E. Thunnser, G.H. Hansen: Über den Einfluß einer Röntgen-Ganzkörperbestrahlung auf die $^{14}CO_2$-Exhalation des Meerschweinchens nach Applikation von ^{14}C-Glukose und ^{14}C-Saccharose.
Arch. klin. exp. Radiol. 137, 110 (1969)

(9) Rasio, E.; G.F. Cahill: Diffusion of glucose, inulin, insulin and Evans Blue protein into thoracic duct lymph of man.
J. clin. Invest. 46, 903 (1967)

(10) Reichard, G.A.; A.G. Jakobs; N.J. Hochella and S. Weinhouse: Blood glucose replacement rates in normal and diabetic humans.
J. appl. Physiol. 16, 789 (1961)

(11) Reichard, G.A.; N.F. Moury; N.J. Hochella; N.F. Patterson and S. Weinhouse: Quantitative estimation of the Cori cycle in the human.
J. Biol. Chem. 238, 495 (1963)

(12) Reichard, G.A.; N.F. Moury; N.J. Hochella; R.C. Putnam and S. Weinhouse: Blood glucose replacement rates in human cancer patients.
Cancer Res. 24, 71 (1964)

(13) Schwabe, A.D.; F.J. Cozzetto; C.R. Bennett and S.M. Mellinhoff: Estimation of Fat, Absorption by Monitoring of Expired Radioactive Carbon Dioxide after Feeding a Radioactive Fat.
Gastroenterology , 42, 285 (1962)

(14) Searle, G.L.; G.E. Mortimore; R.E. Buckley and W.A. Reilley: Plasma glucose turnover in humans as studied with C14 glucose. Influence of insulin and tolbutamide.
Diabetes 8, 167 (1959)

(15) Shreeve, W.W.; N. Baker; M. Miller; R.A. Shipley; E. Incefy and J.W. Craig: The oxidation of glucose in diabetic human subjects.
Metabolism 5, 22 (1956)

(16) Steele, R.; J.S. Wall; R.C. de Bodo; N. Altszuler: Measurement of size and turnover rate of body glucose pool by isotope dilution method.
Amer. J. Physiol. 187, 15 (1956)

(17) Tolbert, B.M.; P.J. Cozzetto: Respiration studies on substrate oxidation in man.
U.S. At. Energy Comm., Sym. Ser. 3, 107 (1964)

(18) Wrenshall, G.A.: The validy of rates of glucose appearance in the dog calculated by method of successive tracer injection. II. The influence of intermixing time following tracer injection.
Canad. J. Biochem. 39, 267 (1961)

Herrn Prof. Dr. med. G. Laudahn, Direktor des Fachbereichs Klinische Forschung der Schering A.G. Berlin, danke ich für die Überlassung des Themas und seine stęte Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Mein Dank gilt ferner Herrn Prof. Dr. med. H. Pickert, Chefarzt der 2. Inneren Abteilung im Städtischen Krankenhaus Spandau-Nord, für die Erlaubnis die Untersuchungen auf seiner Abteilung durchführen zu lassen.

Lebenslauf

Am 10.7.1940 wurde ich - Alf-Peter Olbertz - als sechstes Kind des Internisten Dr. A.P. Olbertz und seiner Ehefrau Margot, geb. Swoboda, in Berlin geboren.

Von Berlin zogen wir 1942 nach Heiligendamm/Mecklenburg und von dort wurden wir 1945 nach Bad Doberan evakuiert. Dort besuchte ich die Grundschule und nach erneuter Umsiedlung nach Berlin West kam ich auf das Friedrich-Ebert-Gymnasium. Hier legte ich die Reifeprüfung ab und studierte vor der Immatrikulation zwei Jahre Kunst an verschiedenen Kunsthochschulen.

Am 5.64 wurde ich zum Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin zugelassen. 1967 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und 1970 die ärztliche Prüfung. Nach der Medizinalassistentenzeit in Berlin erhielt ich 1971 die Approbation als Arzt. Seitdem bin ich als Assistenzarzt im Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhaus, Abteilung Chirurgie, tätig und werde nach Erfüllung des vorgeschriebenen Operationskataloges Ende 1976 den Facharzt für Chirurgie beantragen.